

# 沙库巴曲缬沙坦钠片联合百令胶囊治疗慢性左心衰竭合并肾功能不全的临床观察<sup>Δ</sup>

张亚玲<sup>1\*</sup>, 李明<sup>2</sup>, 谭刚<sup>2</sup>, 李小平<sup>2</sup>, 黄慧<sup>2#</sup>(1.四川省医学科学院·四川省人民医院肾内科, 成都 610072; 2.四川省医学科学院·四川省人民医院心内科, 成都 610072)

中图分类号 R541.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)06-0720-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.06.13

**摘要** 目的:研究沙库巴曲缬沙坦钠片联合百令胶囊治疗慢性左心衰竭合并肾功能不全患者的疗效及安全性,为临床用药提供参考。方法:将2018年11月至2019年11月于四川省人民医院就诊的96例慢性左心衰竭合并肾功能不全患者根据随机数字表法分为A、B、C组,每组32例。A组患者给予常规抗心力衰竭治疗和百令胶囊(每次2g,每日3次),B组患者给予常规抗心力衰竭治疗和沙库巴曲缬沙坦钠片(每次50mg,每日2次)治疗,C组患者给予抗心力衰竭治疗和沙库巴曲缬沙坦钠片(每次50mg,每日2次)+百令胶囊(每次2g,每日3次);3组患者均连续治疗6个月。比较各组患者的临床有效率,检测治疗前后的左心功能指标[左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)]、血清学指标[白细胞介素1(IL-1)、IL-6、N末端脑钠肽前体水平和肾小球滤过率(GFR)],观察并记录其不良反应发生情况。结果:共有脱落患者6例,最终90例完成本研究,其中A组29例、B组30例、C组31例。治疗前,3组患者的左心功能和血清学指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗6个月后,C组的临床有效率显著高于A组和B组( $P<0.05$ )。与同组治疗前比较,3组患者治疗后的LVEDD、LVESD和血清学指标水平均显著降低( $P<0.05$ ),LVEF、GFR均显著升高( $P<0.05$ ),且C组患者上述指标(血清IL-1水平除外)的变化显著优于A组和B组,B组患者上述指标(GFR除外)的变化显著优于A组( $P<0.05$ )。3组患者均未见明显不良反应发生。结论:沙库巴曲缬沙坦钠片联合百令胶囊可显著降低慢性左心衰竭合并肾功能不全患者血清中炎症因子水平,改善其心肾功能,且安全性较高。

**关键词** 慢性左心衰竭;肾功能不全;沙库巴曲缬沙坦钠片;百令胶囊;临床疗效;安全性

## Clinical Observation of Sacubitril Valsartan Sodium Tablets Combined with Bailing Capsules in the Treatment of Chronic Left Heart Failure with Renal Insufficiency

ZHANG Yaling<sup>1</sup>, LI Ming<sup>2</sup>, TAN Gang<sup>2</sup>, LI Xiaoping<sup>2</sup>, HUANG Hui<sup>2</sup>(1. Dept. of Nephrology, Sichuan Academy of Medical Science & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 2. Dept. of Cardiology, Sichuan Academy of Medical Science & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the efficacy and safety of sacubitril valsartan sodium tablets combined with Bailing capsules in the treatment of chronic left heart failure with renal insufficiency, and to provide reference for clinical drug use. METHODS: Totally 96 patients with chronic left heart failure with renal insufficiency who sought medical care in our hospital from Nov. 2018 to Nov. 2019 were divided into group A, B and C according to table of random numbers, with 32 cases in each group. Group A received conventional heart failure treatment and and Bailing capsules (2 g each time, 3 times a day); group B received conventional heart failure treatment and Sacubitril valsartan sodium tablets (50 mg each time, twice a day); group C was given with heart failure treatment and Sacubitril valsartan sodium tablets (50 mg each time, twice a day) and Bailing capsules (2 g each time, 3 times a day). 3 groups received consecutive 6 months of treatment. Clinical response rates of 3 groups were compared. Left heart function indexes [left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF)] and serological indexes [interleukin 1 (IL-1), IL-6, N terminal brain natriuretic peptide precursor, glomerular filtration rate (GFR)] were detected before and after treatment. The occurrence of ADR were observed and recorded. RESULTS: During this study, a total of 6 patients fell off, and eventually 90 patients completed the study, including 29 cases in group A, 30 cases in group B and 31 cases in group C. Before treatment, there was no statistical significance in left heart function indexes or serological indexes among 3 groups ( $P>0.05$ ). After 6 months of treatment, clinical response rate of group C was significantly higher than those of group A and B ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, LVEDD, LVESD and serological indexes of 3 groups were decreased significantly after treatment ( $P<0.05$ ), while LVEF and GFR

<sup>Δ</sup> 基金项目:四川省重点研发项目(No.19ZDYF0669);四川省卫生和计划生育委员会科研项目(No.16PJ425)

\* 主治医师,硕士。研究方向:肾脏内科。E-mail:282661682@163.com

# 通信作者:主治医师,硕士。研究方向:心血管内科。E-mail:376379679@qq.com

were increased significantly ( $P<0.05$ ); the changes of above indexes (except for IL-1 level in serum) in group C were significantly better than group A and B, the changes of above indexes in group B (except for GFR) were significantly better than group A ( $P<0.05$ ). No significant ADR were observed in 3 groups. CONCLUSIONS: Sacubitril valsartan sodium tablets combined with Bailing capsules can significantly decrease the level of serum inflammation factors, and improve cardiac and renal function in patients with chronic left heart failure with renal insufficiency, with good safety.

**KEYWORDS** Chronic left heart failure; Renal insufficiency; Sacubitril valsartan sodium tablets; Bailing capsules; Clinical efficacy; Safety

心力衰竭是一个日益严重的公共卫生问题,且与肾功能恶化相关<sup>[1]</sup>。据统计,心力衰竭常伴有许多并发症,其中以肾功能下降尤为突出,其与心力衰竭患者的高病死率密切相关<sup>[2-3]</sup>。心功能受损后,患者的心排出量减少,肾血流量也随之减少,最终导致肾血流动力学发生改变<sup>[4-5]</sup>。对于慢性心力衰竭合并肾功能不全患者,目前尚缺乏确切、有效的治疗方案<sup>[4-5]</sup>。

沙库巴曲缬沙坦主要由脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲与血管紧张素Ⅱ受体拮抗药缬沙坦组成,其不仅可提高患者体内利钠肽水平,促进尿酸排泄和血管扩张,还能降低血管紧张素Ⅱ水平,抑制机体释放醛固酮并改善心脏生理功能<sup>[6]</sup>。Damman等<sup>[6]</sup>和Solomon等<sup>[7]</sup>进行的大型随机对照试验结果表明,沙库巴曲缬沙坦不仅可以改善心力衰竭患者的心功能,还对其肾功能具有一定的保护作用;此外,Spannella等<sup>[8]</sup>研究发现,沙库巴曲缬沙坦可以有效降低患者肾小球滤过率(GFR)的下降速度。百令胶囊由发酵冬虫夏草菌粉组成,具有补肺肾、益精气的功效,可调节机体免疫功能、保护肝肾功能,亦可改善低蛋白血症和高脂血症、减少感染、降低尿蛋白,常用于慢性肾功能不全的治疗<sup>[9]</sup>。夏静等<sup>[10]</sup>研究发现,百令胶囊联合美托洛尔可以改善冠心病伴心力衰竭患者的血管内皮功能,这提示百令胶囊可能在心血管疾病中发挥一定的保护作用。基于此,本课题组以2018年11月至2019年11月于四川省人民医院就诊的96例慢性左心衰竭合并肾功能不全患者作为研究对象,探究沙库巴曲缬沙坦钠片联合百令胶囊治疗慢性左心衰竭合并肾功能不全的疗效及安全性,为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入、排除与脱落标准

1.1.1 纳入标准 临床诊断符合慢性左心衰竭合并肾功能不全者,即美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为Ⅲ~Ⅳ级、左心室射血分数 $<40\%$ 且GFR在 $15\sim 59\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 范围内<sup>[11]</sup>。

1.1.2 排除标准 (1)收缩压 $<90\text{ mmHg}$ ( $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$ )者;(2)既往存在原发性肾脏病或者糖尿病、系统性红斑狼疮等可能会引起肾功能不全的病史者;(3)合并恶性心律失常、血流动力学不稳定者;(4)合并严重的心脏瓣膜病变、扩张性心肌病、肥厚性心肌病、心肌炎等心脏疾病者;(5)合并难以纠正的电解质紊乱者。

1.1.3 脱落标准 (1)未按医嘱服药者;(2)不能准确评估疗效者;(3)研究期间死亡者;(4)中途退出研究者。

### 1.2 研究对象

根据纳入与排除标准,纳入2018年11月至2019年11月于我院就诊的96例慢性左心衰竭合并肾功能不全的患者作为研究对象,年龄 $42\sim 79$ 岁,其中男性50例、女性46例。按照随机数字表法将其分为A、B、C组,每组32例。入组时,3组患者的性别、年龄等基线特征差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究已通过本院医学伦理委员会审核批准且参与者均签署了知情同意书。

### 1.3 治疗方法

A组患者给予利尿、强心、扩血管等常规抗心力衰竭治疗;同时,给予百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字Z10910036,规格为每粒装 $0.5\text{ g}$ )以消除相关因素对肾功能的损伤,每次 $2\text{ g}$ (4粒)、每日3次。B组患者给予利尿、强心、扩血管等常规抗心力衰竭治疗,并在停用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)36h或停用血管紧张素受体拮抗药(ARBs)24h后给予沙库巴曲缬沙坦钠片[Novartis Pharma Schweiz AG公司,国药准字J20190001,规格以沙库巴曲缬沙坦计 $50\text{ mg}$ (沙库巴曲 $24\text{ mg}$ 、缬沙坦 $26\text{ mg}$ )]以消除相关因素对肾功能的损伤,每次 $50\text{ mg}$ 、每日3次(用药2周后如患者没有出现高血钾、肾功能下降或血压异常等严重的不良反应,则将剂量加至每次 $100\text{ mg}$ ,并逐渐增加至最大耐受剂量,但最大剂量不超过 $200\text{ mg}$ );在治疗过程中密切监测患者的血压变化,维持收缩压在 $95\text{ mmHg}$ 以上。C组患者在相同的常规抗心力衰竭治疗方案下,同时给予百令胶囊和沙库巴曲缬沙坦钠片治疗,具体用药方法和注意事项同A组和B组。3组患者的治疗时间均为6个月。医师嘱患者每两个月于我院门诊进行生化指标和心脏超声复查,或者于当地医院进行复查后电话告知我院医师相关复查结果,并询问患者在复查时是否出现高血钾、肾功能下降或血压异常等严重的不良反应。

### 1.4 指标检测

1.4.1 临床有效率 治疗6个月后,依据乏力、呼吸困难等临床症状和NYHA心功能分级改善情况对3组患者的临床治疗效果进行评估:治疗后临床症状消失或明显好转,NYHA心功能较治疗前改善 $\geq 2$ 级,为显效;治疗后临床症状基本消失或有所好转,NYHA心功能分级较治疗前改善 $\geq 1$ 级,为有效;治疗后临床症状及NYHA心功能分级均无明显改善甚至恶化,为无效。总有效率( $\%$ )=(显效患者例数+有效患者例数)/总患者例数 $\times 100\%$ <sup>[12]</sup>。

1.4.2 左心功能指标 于治疗前及治疗6个月后,分别通过超声心动图比较不同治疗组患者的左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)和左室射血分数(LVEF)变化情况,检测仪器为VIVID E9型彩色超声诊断仪(美国GE公司)。

1.4.3 血清学指标 于治疗前及治疗6个月后,分别空腹抽取患者静脉血约3 mL,置于无菌无肝素的采血管中,自凝后在4℃下以2 000 r/min离心15 min,取上清液,置于无菌EP管中待测。采用肌氨酸氧化酶法检测血肌酐(Scr)水平,Scr检测试剂盒(批号0920121)购自迈克生物科技股份有限公司,检测仪器为AU5841型全自动生化仪(日本Olympus公司);采用化学发光微粒子免疫检测法检测血清中N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,NT-proBNP检测试剂盒(批号16010M800)购自美国Abbott公司,检测仪器为C16000型生化分析仪(美国Abbott公司);采用酶联免疫荧光法检测血清中白细胞介素1(IL-1)、IL-6水平,IL-1、IL-6检测试剂盒(批号ml027379、ml058034)均购自上海酶联生物科技有限公司,检测仪器为680型全自动酶标仪(美国Bio-Rad公司)。各指标检测均严格按照相应试剂盒说明书操作。根据Scr水平,利用MDRD公式计算GFR<sup>[13]</sup>。

### 1.5 不良反应

观察各组患者用药后有无过敏、血压异常、高血钾、肾功能恶化等不良反应发生。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组间给药前后的比较采用配对 $t$ 检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- $t$ 检验;计数资料和等级资料均以率表示,前者采用 $\chi^2$ 检验,后者采用Mann-Whitney  $U$ 检验进行组间比较分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 脱落情况

96例研究对象中共有6例脱落,其中失联2例、未遵医嘱用药1例、死亡3例,故最终本研究纳入90例患者,其中A组29例、B组30例、C组31例。

### 2.2 一般临床资料比较

90例患者中,A组患者29例,平均年龄(58.34 ± 15.25)岁,平均病程(6.9 ± 3.4)年;B组患者30例,平均年龄(59.12 ± 15.63)岁,平均病程(6.7 ± 3.1)年;C组患者31例,平均年龄(58.16 ± 16.08)岁,平均病程(7.1 ± 2.8)年。3组患者的基本特征比较,差异均无统计学差异( $P > 0.05$ )。3组患者基本特征比较见表1。

### 2.3 3组患者临床有效率比较

治疗6个月后,A组患者的临床有效率为55.17%,B组的有效率为80.00%,C组的临床有效率为93.55%。其中,B组的临床有效率显著高于A组( $P < 0.05$ ),C组的临床有效率显著高于B组( $P < 0.05$ )。3组患者的临床

疗效比较见表2。

表1 3组患者基本特征比较

Tab 1 Comparison of basic characteristics among 3 groups

组别	n	年龄( $\bar{x} \pm s$ ), 男/女, 岁		吸烟史 [例(%)]		收缩压( $\bar{x} \pm s$ ), mmHg		舒张压( $\bar{x} \pm s$ ), mmHg		合并疾病,例(%)		
		例	例(%)	mmHg	mmHg	冠心病	糖尿病	心律失常				
A组	29	58.34 ± 15.25	16/13	15(51.72)	142 ± 24	80 ± 12	21(72.41)	9(31.03)	11(37.93)			
B组	30	59.12 ± 15.63	16/14	16(53.33)	145 ± 21	83 ± 14	23(76.67)	10(33.33)	9(30.00)			
C组	31	58.16 ± 16.08	15/16	17(54.84)	143 ± 23	82 ± 11	24(77.42)	12(38.71)	12(38.71)			

注:收缩压和舒张压为入院时数值

Note: systolic and diastolic blood pressure are the values at admission

表2 3组患者的临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy among 3 groups[case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
A组	29	4(13.79)	12(41.38)	13(44.83)	16(55.17)
B组	30	9(30.00)	15(50.00)	6(20.00)	24(80.00)*
C组	31	12(38.71)	17(54.84)	2(6.45)	29(93.55)**

注:与A组比较,\* $P < 0.05$ ;与B组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. group A, \* $P < 0.05$ ; vs. Group B, \* $P < 0.05$

### 2.4 3组患者左心功能指标比较

治疗前,3组患者的LVEDD、LVESD、LVEF比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与同组治疗前比较,3组患者治疗后的LVEDD和LVESD均显著降低( $P < 0.05$ ),LVEF均显著升高( $P < 0.05$ )。治疗6个月后,B、C组的LVEDD和LVESD显著低于A组,LVEF显著高于A组( $P < 0.05$ );且C组患者上述指标的变化较B组更为明显( $P < 0.05$ )。3组患者治疗前后左心功能指标比较见表3。

表3 3组患者治疗前后左心功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ , mm)

Tab 3 Comparison of left cardiac function indexes among 3 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , mm)

组别	n	LVEDD		LVESD		LVEF	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	29	58.96 ± 4.37	56.85 ± 4.32*	47.92 ± 3.21	41.37 ± 4.21*	34.13 ± 3.41	43.57 ± 2.98*
B组	30	59.37 ± 3.96	53.13 ± 4.15**	48.27 ± 3.17	39.06 ± 4.96**	34.56 ± 3.69	46.98 ± 3.15**
C组	31	60.12 ± 4.08	50.86 ± 4.83***	48.93 ± 3.59	37.24 ± 4.03***	34.91 ± 3.07	49.13 ± 3.84***

注:与同组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与A组比较,\* $P < 0.05$ ;与B组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment at the same group, \* $P < 0.05$ ; vs. group A, \* $P < 0.05$ ; vs. group B, \* $P < 0.05$

### 2.5 3组患者血清学指标比较

治疗前,3组患者间血清中IL-1、IL-6、NT-proBNP水平和GFR比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与同组治疗前比较,3组患者治疗后血清中IL-1、IL-6、NT-proBNP水平均显著降低( $P < 0.05$ ),GFR均显著升高( $P < 0.05$ )。治疗6个月后,B、C组患者血清中IL-1、IL-6、NT-proBNP水平较A组显著降低( $P < 0.05$ );C组患者血清中IL-6、NT-proBNP水平较B组显著降低( $P < 0.05$ ),GFR较A、B组显著升高( $P < 0.05$ )。3组患者治疗前后的血清学指标比较结果详见表4。

表4 3组患者治疗前后的血清学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab 4 Comparison of serological indexes among 3 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-1, ng/L		IL-6, ng/L		NT-proBNP, pg/L		GFR, mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	29	108.95 ± 12.31	99.84 ± 8.12*	109.12 ± 13.84	93.33 ± 9.87*	4 086 ± 1 013	615 ± 159*	41.97 ± 8.23	61.32 ± 9.84*
B组	30	108.67 ± 11.85	93.96 ± 7.98**	108.74 ± 13.47	85.25 ± 9.13**	4 053 ± 1 008	531 ± 153**	42.14 ± 8.72	59.17 ± 9.51*
C组	31	109.21 ± 13.82	89.67 ± 7.83**	107.23 ± 12.65	81.92 ± 8.71**#	4 105 ± 980	492 ± 123**#	42.31 ± 9.15	66.72 ± 8.16**#

注:与同组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与A组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与B组比较,<sup>^</sup> $P < 0.05$

Note: vs. before treatment at the same group, \* $P < 0.05$ ; vs. group A, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; vs. group B, <sup>^</sup> $P < 0.05$

## 2.6 不良反应

经过6个月的治疗和观察,3组患者均未见药物过敏、高血钾、血压异常、肾功能恶化等不良反应发生。

## 3 讨论

虽然随着医疗水平的不断提高,心力衰竭的治疗手段也逐步改进,但是每年仍有约20%的患者由于得不到有效治疗而死亡<sup>[13]</sup>。心力衰竭通常是慢性心血管疾病(如缺血性心脏病和高血压)的最终结果,而心力衰竭的发生往往伴随着肾功能恶化,严重影响患者预后<sup>[4]</sup>。鉴于现有治疗方式有限,寻找慢性心力衰竭合并肾功能不全的治疗方式意义重大。

ARBs于20世纪90年代中后期开始被应用于治疗高血压,由于ARBs独特的血管紧张素Ⅱ样作用,使得其对心力衰竭的治疗作用很快就得到了临床的认可<sup>[14]</sup>。缬沙坦是血管紧张素受体1亚型的选择性拮抗药,是第1个被批准用于慢性心力衰竭的ARB<sup>[15]</sup>。沙库巴曲缬沙坦是脑啡肽酶抑制剂与紧张素受体拮抗药的复合制剂,可抑制脑啡肽酶水平的异常升高、促进尿钠的排泄、促使血管的扩张<sup>[16]</sup>。该药可在一定程度上阻断患者体内血管紧张素的释放,促使机体醛固酮水平降低,有效改善心力衰竭患者的症状<sup>[17]</sup>。相关动物实验结果表明,沙库巴曲缬沙坦可减轻慢性肾脏病模型大鼠的心肌肥厚和纤维化<sup>[18]</sup>。慢性心力衰竭合并肾功能不全从中医角度来讲是心肾两虚的表现<sup>[19]</sup>。百令胶囊是一种由人工培养的天然冬虫草同种真菌发酵制成的中成药,其主要成分为虫草生物碱、D-甘露醇、氨基酸和维生素B等,具有补肾健脾、益气养阴、解毒生津等功效<sup>[9-10]</sup>。现代药理学研究结果表明,百令胶囊不仅可以通过抑制IL-6、IL-10等的表达来发挥免疫调节作用,而且还能够促进机体蛋白质的合成代谢<sup>[9]</sup>。此外,百令胶囊还可以有效抑制肾小球上皮细胞免疫复合物的形成,减少上皮细胞破坏,进而减轻肾损伤<sup>[20-22]</sup>。

LVEDD、LVESD和LVEF为衡量心功能的重要指标,在临床上常被用于评估患者的心室重塑和左心收缩功能<sup>[23]</sup>。有研究表明,NT-proBNP诊断急性心力衰竭的截点为300 pg/mL,具有较高的诊断效能,是国际上公认的首选血清标志物<sup>[24]</sup>。GFR可以让医师及时了解患者肾功能的衰退情况,可被用以评估慢性肾脏病患者功能性肾单位损失程度和疾病发展情况,对于慢性肾脏病的

治疗具有重要指导意义<sup>[8]</sup>。另有研究发现,高水平的IL-1和IL-6可以抑制患者心肌的收缩能力,导致心室重构并最终诱发心力衰竭<sup>[25]</sup>;此外,IL-1和IL-6还可促进心力衰竭患者氧自由基的产生,促进氧化应激,进而加速肾功能的损害<sup>[26]</sup>。本研究结果表明,治疗6个月后,3组患者的左心功能指标、血清学指标较同组治疗前均显著改善( $P < 0.05$ );且C组患者的临床有效率显著高于A组和B组,其LVEDD、LVESD和血清IL-1、IL-6、NT-proBNP水平均显著低于A组和B组,其LVEF和GFR均显著高于A组和B组。以上结果表明,沙库巴曲缬沙坦钠片联合百令胶囊可显著改善慢性左心衰竭合并肾功能不全患者的心功能和肾功能,并可降低其血清炎症因子水平,且效果优于任一药物单用。此外,经6个月的治疗和观察,3组患者对沙库巴曲缬沙坦钠片或百令胶囊或两药联用的耐受性均较好,均未见高血钾、血压异常、肾功能恶化等不良反应发生,表明沙库巴曲缬沙坦钠片联合百令胶囊联用的安全性较高。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦钠片联合百令胶囊可显著降低慢性左心衰竭合并肾功能不全患者的炎症因子水平,改善其心肾功能,且安全性较高。但本研究还存在一些局限,如随访时间短和样本量不够大等,不足以充分说明沙库巴曲缬沙坦钠片联合百令胶囊对慢性左心衰竭合并肾功能不全患者临床结局的影响,后续还需扩大样本量进一步证实。

## 参考文献

- [1] PASRIJA C, TRAN D, GEORGE P, et al. Left ventricular assist device implantation may be feasible in appropriately selected patients with severe renal insufficiency[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 159(4): 1307-1319.
- [2] DAMMAN K, VALENTE MA, VOORS AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis[J]. Eur Heart J, 2014, 35(7): 455-469.
- [3] RANGASWAMI J, BHALLA V, BLAIR JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2019, 139(16): e840-e878.
- [4] MERRILL AJ. Edema and decreased renal blood flow in patients with chronic congestive heart failure: evidence of

- “forward failure” as the primary cause of edema[J]. *J Clin Invest*, 1946, 25(3):389-400.
- [ 5 ] BEI WJ, WANG K, LI HL, et al. Safe hydration to prevent contrast-induced acute kidney injury and worsening heart failure in patients with renal insufficiency and heart failure undergoing coronary angiography or percutaneous coronary intervention[J]. *Int Heart J*, 2019, 60(2):247-254.
- [ 6 ] DAMMAN K, GORI M, CLAGGETT B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure[J]. *JACC Heart Failure*, 2018, 6(6):489-498.
- [ 7 ] SOLOMON SD, MCMURRAY JJV, ANAND IS, et al. PARAGON-HF investigators and committees angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17):1609-1620.
- [ 8 ] SPANNELLA F, MARINI M, GIULIETTI F, et al. Renal effects of sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction: a real life 1-year follow-up study[J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(8):1287-1297.
- [ 9 ] 冯立, 彭博文, 高智. 百令胶囊联合 $\alpha$ -酮酸片对慢性肾衰竭患者肾功能和微炎症状态的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(30):3366-3369.
- [10] 夏静, 于宏梅, 徐懿, 等. 百令胶囊联合美托洛尔对冠心病伴心力衰竭患者炎症、氧化应激水平及血管内皮功能的影响[J]. *河北医药*, 2020, 42(5):659-663.
- [11] 徐焯, 王海峰. 不同剂量重组人脑利钠肽治疗急性失代偿性心力衰竭合并肾功能不全的疗效及安全性比较[J]. *中国医师进修杂志*, 2020, 43(12):1114-1119.
- [12] 葛均波, 徐永健. *内科学*[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:163.
- [13] FRANCO J, FORMIGA F, CORBELLA X, et al. De novo acute heart failure: clinical features and one-year mortality in the spanish nationwide registry of acute heart failure[J]. *Med Clin*, 2019, 152(4):127-134.
- [14] HAYNES R, JUDGE PK, STAPLIN N, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(15):1505-1514.
- [15] LEVEY AS, CORESH J, GREENE T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(4):247-254.
- [16] SAUER AJ, COLE R, JENSEN BC, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(2):167-176.
- [17] HEYSE A, MANHAEGHE L, MAHIEU E, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure and end-stage renal insufficiency[J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6(6):1331-1333.
- [18] JING W, VAZIRI ND, NUNES A, et al. LCZ696(sacubitril/valsartan) ameliorates oxidative stress, inflammation, fibrosis and improves renal function beyond angiotensin receptor blockade in CKD[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12):5473-5484.
- [19] 李彬, 王永霞, 朱明军, 等. 慢性心力衰竭的中医药治疗与思考[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(6):1913-1915.
- [20] REN HJ, SUN YL, YUAN B. Chinese patent medicine bailing capsule for treating lupus nephritis: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2019, 98(37):e17041.
- [21] 郑剑琴, 王晓光. 百令胶囊联合复方 $\alpha$ -酮酸片治疗慢性肾衰竭临床分析[J]. *实用中医药杂志*, 2018, 34(10):95-96.
- [22] 刘光富. 百令胶囊治疗慢性肾衰竭的临床效果[J]. *世界临床医学杂志*, 2016, 10(8):100-102.
- [23] BAYARD G, DA COSTA A, PIERRARD R, et al. Impact of sacubitril/valsartan on echo parameters in heart failure patients with reduced ejection fraction a prospective evaluation[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019, 25:100418.
- [24] KHAN S, RASOOL ST. Current use of cardiac biomarkers in various heart conditions[J/OL]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020[2020-07-02]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32867665>. DOI: 10.2174/1871-530320999200831171748.
- [25] MARKOUSIS-MAVROGENIS G, TROMP J, OUWERKERK W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSAT-CHF study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(8):965-973.
- [26] 王玉娟, 李玉红. 心肾综合征研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2012, 11(1):6-10.

(收稿日期:2020-07-07 修回日期:2020-01-18)

(编辑:林 静)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅